

MUCOSAL APPLICATION AGENT IN ORAL CAVITY

Patent number: JP61280423

Publication date: 1986-12-11

Inventor: TAKAYANAGI HITOSHI; SAWAI YOSHIHIRO

Applicant: KYUKYU YAKUHIN KOGYO KK

Classification:

- **international:** A61K9/70

- **european:**

Application number: JP19850121849 19850605

Priority number(s): JP19850121849 19850605

Also published as:



US4765983 (A1)

GB2177002 (A)

FR2582942 (A1)

DE3618553 (A1)

Abstract of JP61280423

PURPOSE: A mucosal application agent in the oral cavity, obtained by incorporating an anti-inflammatory and analgesic drug selected from steroid and nonsteroidal drugs in a water-soluble film, capable of readily pressing the affected part precisely without sense of incompatibility and lasting drug effect with the dissolution thereof. **CONSTITUTION:** A mucosal application agent in the oral cavity obtained by incorporating an anti-inflammatory and analgesic agent selected from steroid drugs, e.g. triamcinolone acetonide or dexamethasone, and nonsteroidal drugs, e.g. indomethacin or diclofenac sodium, in a water soluble film, e.g. polyvinylpyrrolidone (PVP), gelatin or polyvinyl alcohol (PVA). The thickness of the water-soluble film is 20-300μm. The anti-inflammatory and analgesic agent contained in the water-soluble film acts directly on the affected part as the film dissolves in the oral cavity. The agent is capable of producing anti-inflammatory and analgesic action precisely on the affected part synergistically with structural characteristics of readily pressing the affected part.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑱公開特許公報(A)

昭61-280423

⑯Int.Cl.

A 61 K 9/70

識別記号

庁内整理番号

⑰公開 昭和61年(1986)12月11日

6742-4C

審査請求 有 発明の数 1 (全6頁)

⑤発明の名称 口腔内粘膜貼付剤

⑥特願 昭60-121849

⑦出願 昭60(1985)6月5日

⑧発明者 高柳 均 富山市上千代町222番地

⑨発明者 沢井 義弘 高岡市戸出町2丁目9番14号

⑩出願人 救急薬品工業株式会社 東京都中央区日本橋室町4丁目6番地

⑪代理人 弁理士 井沢 淳

明細書

1. 発明の名称 口腔内粘膜貼付剤

特許請求の範囲第2項記載の口腔内粘膜貼付剤。

2. 特許請求の範囲

(1) ステロイド剤あるいは非ステロイド剤から選ばれた1種または2種以上の消炎・鎮痛薬物を、水溶性フィルム中に含有させて成る口腔内粘膜貼付剤。

(4) 非ステロイド剤は、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ブフェキサマック、イブプロフェンピコノール、フルフェナム酸ブチル、ベンダザックから選ばれた1種または2種以上を主成分とした特許請求の範囲第1項記載の口腔内粘膜貼付剤。

(2) ステロイド剤は、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、酢酸デキサメタゾン、ブレドニゾロン、古草酸ベタメタゾン、古草酸ブレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾンから選ばれた1種または2種以上を主成分とした特許請求の範囲第1項記載の貼付剤。

(5) 非ステロイド剤を0.5~5.0重量部含有する特許請求の範囲第4項記載の口腔内粘膜貼付剤。

(3) ステロイド剤を0.05~1.0重量部含有する

(6) 水溶性フィルムは、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、デンプン、キサンタンガム、カラヤガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カンテン、ヒドロキシプロビルセ

ルロース等から選ばれた1種または2種以上を主成分とした特許請求の範囲第1項記載の口腔内粘膜貼付剤。

(7) 水溶性フィルムが積層フィルムである特許請求の範囲第1項乃至第6項のいずれかに記載の口腔内粘膜貼付剤。

(8) 剤厚すなわちフィルムの厚さが20~300μmである特許請求の範囲第1項乃至第7項のいずれかに記載の口腔内粘膜貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は口腔内の患部に貼付して消炎・鎮痛作用を行なう口腔内粘膜貼付剤に関するものである。

(従来の技術)

例えば口内炎の治療には軟膏や液剤、あるいは

あることから比較的広い面積をカバーできること、敏感な箇所であるため可能な限り違和感をおぼえない形態性状であることなどが必要であるとの知見を得た。

この条件をみたすものはフィルム状であり、しかも可食性ないし水溶性であることが必要であるがそれだけでは十分でなく、製剤として厚くならない構造でなければならない。

したがって本発明の目的はフィルム状の貼付剤であって、かつそのフィルムは少なくとも水溶性であり、溶けるにつれて薬効が持続する徐放性の口腔内粘膜貼付剤を提供することにある。

(技術的手段)

①前記目的を達する本発明の要旨は、ステロイド剤あるいは非ステロイド剤から選ばれた1種また

錠剤がもちいられている。しかし軟膏や液剤類は患部へ塗布後、短時間のうちに唾液、体温等により溶解して飲みこまれてしまい、長時間の薬効が期待できず、また1回の塗布量がまちまちなため一定量の投与が困難である。

これに対し錠剤は薬効の維持、用量の特定の問題を改善し得るが、直徑数mmのため患部への貼付することが困難である。また1mm強の厚さがあるため口腔内に貼付したとき違和感があり、そのため使用しやすくかつ剥落の原因にもなりやすいので、確実な薬効が期待できない場合がある。

(技術的課題)

そこで本発明者は試験、研究によりどのような形態の貼付剤がこの種の用途には最適であるかを検討したところ、外部から見にくい位置に患部が

は2種以上の消炎・鎮痛薬物を、水溶性フィルム中に含有させて成る口腔内粘膜貼付剤である。

この要件によれば、消炎・鎮痛薬物を水溶性フィルム中に混合、分散或いは何らかの形で溶解させることが必須不可欠であり、同フィルムに塗布乃至埋めただけでは本発明の目的は達成できない。塗布するとその保護を要するため必然的に多層となり、フィルム厚が増し、製造工程も複雑化するし、また埋設したのでは埋設薬物が患部を覆わなければ薬効を期待できないからである。

消炎・鎮痛剤としてステロイド剤を主剤とするのは、概して持続性の作用を得やすくかつすぐれた抗炎症性を有するためであり、非ステロイド剤も同効のものは可とする。

②ステロイド剤としては、トリアムシノロンア

セトニド、デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、フルオシノロンアセトニド、酢酸デキサメタゾン、ブレドニゾロン、吉草酸ベタメタゾン、吉草酸ブレドニゾロン及びプロピオン酸ベクロメタゾンのうちの1種または2種以上が使用される。非ステロイド剤としては、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ブフェキサマック、イブプロフェンピコノール、フルフェナム酸ブチル及びベンダザックを使用できる。

さらに、水溶性フィルムは主に口腔内から胃内で溶けるものを指称するが、腸溶性フィルムをも含めるものとする。前者としては、ポリビニルビロリドン(PVP)、ゼラチン、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース(CMC)、デンプン、キサンタ

があるけれども製剤状態で $300\mu\text{m}$ 以下、さらには $200\mu\text{m}$ 以下が好ましい。

(発明の作用)

本発明において、ステロイド剤あるいは非ステロイド剤から選ばれた1種または2種以上の消炎・鎮痛薬物は、水溶性フィルム内に含有されているので、このフィルムが口腔内で溶けるにしたがってそれが貼付された口腔内患部に直接作用する。特に本発明におけるフィルムはその全体が口腔内粘膜に付着し、かつ付着全面積において、患部に直接、消炎・鎮痛作用を発揮するので、錠剤、或いはフィルムに薬物を埋設したり塗布したものに対して的確に患部を抑えやすい構造的特徴と相乘して患部に適格に消炎・鎮痛作用を及ぼすことができる。

ンガム、カラヤガム、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、カントン及びヒドロキシプロピルセルロース(HPC)などがあげられ、この内1種または2種以上を主体に構成する。また腸溶性フィルムとしてはヒドロキシブルビルメチルセルロースフタレート(HP-MCP)、酢酸フタル酸セルロース(CAP)及びカルボキシメチルエチルセルロース(CHEC)が使用できるが、これらは口腔内の粘膜層に接着するのを防止するものである。

③しかして水溶性フィルムは、その溶解速度と薬効の持続及び違和感とのかね合いからその厚さを決める。即ち、薄過ぎると、フィルム剤にもよるが、早く溶けすぎるので $20\mu\text{m}$ 以上、好ましくは $30\mu\text{m}$ 以上あるのが良い。一方最大厚さは個人差

(実施例)

次に本発明の実施例を示すが、本発明はこれに特定されるものではない。

まず図面について本発明に係る貼付剤の構造例を説明すると、第1図は基本となる例で、後述する消炎・鎮痛薬物Aを混合した単層フィルムから成り、1は水溶性フィルム、2はその中に分散混合ないし溶解させた上記薬物で、層厚さは $30\sim 150\mu\text{m}$ が良い。第2図は外面に腸溶性フィルム3を重層した例であり、該フィルム3は薬物は含有せず、層厚さは $2\sim 20\mu\text{m}$ が良い。第1図の例では粘膜4に付着しない外表面からも溶解が生じるだけ持続性は低められるが、第2図の例ではそのおそれがない。

第3図の例は水溶性フィルム1を遅発溶解性フ

イルム 1 a と、速発溶解性フィルム 1 b の積層フィルム構造とし、夫々に薬物 A、B を混合、分散したもので、速発溶解性フィルム 1 b により粘膜への初期接着性が高められ、かつ遅発溶解性フィルム 1 a により溶解を抑制し持続性を高めることができる。なおフィルム 1 b の層厚さは 5 ~ 30 μm が良い。以上の 3 例によれば本発明貼付剤の厚さは最小 30 μm 、最大でも 200 μm 程度に抑えることができる。

以下別表に示した実施例 1. ~ 10. について説明する。

実施例 1.

エタノール 500 重量部に PVP50 重量部、HPC-L40 重量部を搅拌溶解させ、またプロビレングリコール 9.9 重量部にトリアムシノロンアセトニド 0.1 重量部を搅拌溶解させ、また水 20 重量部にテンブン 40 重量部を加え加熱処理後両溶液を搅拌混合し、均一な液状物を得て、これを実施例 2. と同様に支持体上に展延、乾燥させ、厚さ約 150 μm の貼付剤を製造した。

体層とは脂溶性フィルム 3 のことである。

実施例 3.

エタノール 250 重量部に PVP50 重量部、プロビレングリコール 9.9 重量部、トリアムシノロンアセトニド 0.1 重量部を搅拌溶解させ、また水 20 重量部にテンブン 40 重量部を加え加熱処理後両溶液を搅拌混合し、均一な液状物を得て、これを実施例 2. と同様に支持体上に展延、乾燥させ、厚さ約 150 μm の貼付剤を製造した。

実施例 4.

テンブンに代わるゼラチン 40 重量部を使用し、他は実施例 3 と同様にした貼付剤を製造した。剤厚は実施例 3. と同等であった。

実施例 5.

溶媒を実施例 2 と同じエタノール 1000 重量部、

1 重量部を加えて加温溶解させ、両溶液を搅拌混合し均一な液状物を得て、これを剥離紙上に展延し、乾燥して厚さ約 150 μm の貼付剤を製造した。

実施例 2.

エタノール 1000 重量部に PVP 50 重量部、HPC-H 及び-L 各 20 重量部と組成を変え、他は実施例 1 と同様に調製して薬物 A を含む液状物を得、また他にエタノール 250 重量部に HPHCP90 重量部及びトリアセチル 10 重量部を加え分散後、塩化メチレン 250 重量部を加え混合溶解させ均一な支持体用液状物を得た。次いで支持体用液状物を剥離紙上に展延し、乾燥させ厚さ 20 μm の支持体層を形成し、その上に薬物 A を含む液状物を展延、乾燥させ厚さ約 150 μm の 2 層貼付剤を製造した。なお支持

消炎・鎮痛剤として酢酸ヒドロコルチゾン 0.5 重量部、さらに軟化剤としてポリエチレングリコール 400 9.5 重量部とし、他は実施例 1 と同様にして約 130 μm の貼付剤を製造した。支持体層は設けていない。

実施例 6.

消炎・鎮痛剤としてインドメタシン 1.0 重量部、軟化剤ポリエチレングリコール 400 9.0 重量部を使用し、他は実施例 2 と同様にして約 150 μm の貼付剤を製造した。

実施例 7.

消炎・鎮痛剤としてジクロフェナクナトリウム 1.0 重量部、フィルム形成剤としてポリアクリル酸ナトリウム 50 重量部及びテンブン 40 重量部、また軟化剤としてグリセリン 9.0 重量部を使用し、

溶剤として水 500重量部を使用した約 150μm 貼付剤を製造した。

実施例 8.

フィルム形成剤として実施例 7 のテンプンに代わるセラチン 40重量部を使用し、他は実施例 7 と同様の貼付剤を製造した。剤厚は実施例 7. と同等であった。

実施例 9.

支持体層としてHPHCP90 重量部、トリアセチン 10重量部、エタノール 250重量部及び塩化メチレン 250重量部を混合溶解し、展延乾燥後、約 15μm の腸溶性フィルムを形成した。遅発溶解性フィルム内の薬物 A としてトリアムシノロンアセトニド 0.1重量部、またプロピレングリコール 9.9重量部、PVP 60重量部、HPC-L 30重量部及びエタノール 500重量部を混合溶解させ、これを遅発溶解性フィルム上に展延乾燥して約 130μm の 3 層フィルムを製造した。

アル 2000重量部を混合溶解させ、腸溶性フィルム上に展延、乾燥し、約 115μm の 2 層フィルムを形成し、また速発溶解性フィルム内の薬物 B としてトリアムシノロンアセトニド 0.1重量部、またプロピレングリコール 9.9重量部、PVP 60重量部、HPC-L 30重量部及びエタノール 500重量部を混合溶解させ、これを遅発溶解性フィルム上に展延乾燥して約 130μm の 3 層フィルムを製造した。

実施例 10.

遅発溶解性フィルム内の薬物 A としてジクロフェナクナトリウム 1.0重量部、プロピレングリコール 9.0重量部、PVP 20重量部、テンプン 70重量部及び溶媒として水 500重量部を使用し、実施例 9 と同様に腸溶性フィルム上に展延、乾燥し、2 層フィルムを得、速発溶解性フィルム内の薬物 B

としては実施例 9 のトリアムシノロンアセトニドに代わるジクロフェナクナトリウムを使用し、他は実施例 9 と同様に展延、乾燥して厚さ約 115μm の 3 層フィルムを製造した。組成は別表の通りであるが、薬物 A のみを含む水溶性フィルムは単層、支持体層を重ねたものは 2 層、さらに薬物 B を含むフィルムを重ねたものは 3 層の構造を有する。

(発明の効果)

前記実施例 1. 乃至 10. に示した貼付剤を口内炎の患部に貼付するときは、適当な大きさの貼付剤を清浄な指かピンセット類により患部にかぶせるように置けば良いが、患部に指やピンセット類がとどかない場合でも、見えるかあるいは所在が明らかであれば患部を確実に覆い、直かにその薬

効を及ぼすことができた。これに対し、従来の例えば特開昭 58-174307 号のものでは薬剤を塗布するか、埋設するかしているので薬効のあらわれるのが遅いとか、厚さが過大になり違和感を生ずるとかまた患部を適確に覆えないなどの問題を有するが、本発明によりそうした欠点や問題点を完全に解決することができた。特に貼付とともに薬効が期待できるのは本発明の顕著な効果でありしかも持続性も良好である。

4. 図面の簡単な説明

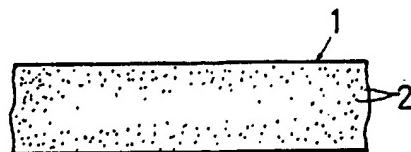
図面は本発明に係る口腔内粘膜貼付剤の構造上の実施例を示すもので、第 1 図、第 2 図及び第 3 図は 3 変形態様の断面説明図である。

1 … 水溶性フィルム、2 … 消炎・鎮痛薬物、3 … 腸溶性フィルム。

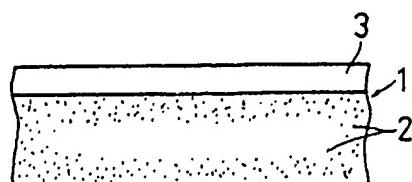
別表

原 料 名		実施例 No.		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
水溶性 イ ル ム	物 A	トリアムシノロンアセトニド 酢酸ヒドロコルチゾン インドメタシン ジクロフェナクナトリウム		0.1	0.1	0.1	0.1	0.5	1.0	1.0	1.0	0.1	1.0
軟化 剤	フ ィ ル ム	PVP ポリアクリル酸 Na HPC-H HPC-L デンブン ゼラチン	50 40	50 20 20	50 40	50 40	50 20	50 20	50 40	50 40	30 60	20 70	
溶媒	ル ム	プロビレングリコール グリセリン ポリエチレングリコール 400	9.9	9.9	9.9	9.9		9.5	9.0	9.0	9.0	9.9	9.0
溶媒		エタノール 水	500	1000	250	250	1000	1000		500	500	2000	500
同上	物 B	トリアムシノロンアセトニド 酢酸ヒドロコルチゾン インドメタシン ジクロフェナクナトリウム										0.1	1.0
	フィルム 形成剤	PVP HPC-L										60 30	60 30
	軟化剤	プロビレングリコール										9.9	9.0
	溶媒	エタノール										500	500
支持体	可溶性 フィルム	HPMCP CAP CMEC			90	90	90		90	90	90	90	90
	軟化剤	トリアセチン プロビレングリコール			10	10	10		10	10	10	10	10
層	溶媒	エタノール 塩化メチレン			250 250	250 250	250 250		250 250	250 250	250 250	250 250	250 250

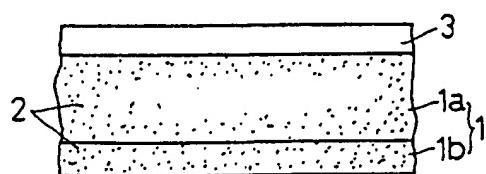
第 1 図



第 2 図



第 3 図



BEST AVAILABLE COPY